

Title	膀胱癌の病理組織学的検討―生検標本と全摘除術施行全層標本との比較
Author(s)	宮本, 憲治; 檜垣, 昌夫; 斉藤, 豊彦; 今村, 一男; 杉山, 喜彦
Citation	泌尿器科紀要 (1989), 35(10): 1687-1691
Issue Date	1989-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/116716">http://hdl.handle.net/2433/116716</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

# 膀胱癌の病理組織学的検討—生検標本と全摘除術施行全層標本との比較

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

宮本 憲治，檜垣 昌夫，齊藤 豊彦，今村 一男

同 第2病理学教室（主任：田代浩二教授）

杉 山 喜 彦

## PATHOHISTOLOGICAL COMPARISON OF BIOPSY SPECIMENS WITH ALL-LAYER CYSTECTOMY SPECIMENS IN BLADDER CANCER

Kenji MIYAMOTO, Yoshio HIGAKI, Toyohiko SAITOH and Kazuo IMAMURA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University*

Yoshihiko SUGIYAMA

*From the Second Department of Pathology, School of Medicine, Showa University*

We studied the ratio of agreement between biopsy specimens and all-layer specimens in regard to growth pattern, histological classification, staging, grading, lymphatic invasion, intravenous invasion and infiltrating type of 42 cases in which it was possible to make a comparison among radical cystectomy cases treated between November 1976 and October 1988. The above 7 categories were studied according to the General Rule for Clinical and Pathological Studies on Bladder Cancer (Japanese Urological Association and Japanese Pathological Society).

The result showed that the ratio of agreement between the biopsy specimens and the all-layer specimens was 90.5% according to growth pattern. The ratio of agreement was 85.7% according to histological classification but 76.2% according to staging. When grading was not based on the lower grade of cells occupying the major portion, but the higher grade of cells occupying the minor portion the ratio of agreement was 88.1%. The ratio of agreement was 76.2% according to lymphatic invasion. However, when lymphatic invasion was seen on the all-layer specimens, the ratio of agreement was 74.4% according to lymphatic invasion. The ratio of agreement was 76.2% according to intravenous invasion. However, when intravenous invasion was seen on the all-layer specimens, the ratio of agreement was 58.3% according to intravenous invasion. The ratio of agreement was 76.8% in regard to infiltrating type. Staging, grading, and vascular invasion are important prognostic factors in bladder cancer. According to our study, biopsy specimens alone are not enough to evaluate the staging and the presence of vascular invasion. For more accurate diagnosis, we must resect deep and multiple biopsy specimens.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1687-1691, 1989)

**Key words:** Bladder cancer, Punch biopsy specimens, All-layer specimens, Pathohistology

### 緒 言

膀胱癌症例に対し，どのような治療法を選択するべきかを考慮する際には，さまざまな検査の結果をもとに総合的に判断する必要がある．なかでも生検標本での病理組織学的診断は重要である．今回，根治的膀胱全摘除術を行い，摘出された膀胱の全層標本（以下全層標本と略す）をもとにして，術前に採取した生検材

料が，膀胱癌の全容をどの程度反映しているかを検討した．

### 対象症例および方法

1976年11月から1988年10月までに，昭和大学病院において膀胱癌の診断にて膀胱全摘除術を施行した症例のうち，生検標本と全層標本との比較の可能な42症例を対象とした．性別は男性31名，女性11名（男女比は

Table 1. 発育様式, PIT: 乳頭状・浸潤型, NIT: 非乳頭状・浸潤型

生検	PIT	NIT	NIT+PIT	計
全摘				
PIT	38	0	0	38
NIT	2	0	2	4
NIT+PIT	0	0	0	0
計	40	0	2	42

Table 2. 組織分類, TCC: 移行上皮癌, SCC: 扁平上皮癌, AC: 腺癌, UC: 未分化癌

生検	TCC	SCC	SCC+TCC	AC	TCC+AC	UC	計
全摘							
TCC	33	0	0	0	0	0	33
SCC	0	2	1	0	0	0	3
TCC+SCC	2	0	0	0	0	0	2
AC	0	0	0	1	0	0	1
TCC+AC	2	0	0	0	0	0	2
UC	1	0	0	0	0	0	1
計	38	2	1	1	0	0	42

2.8・1) で, 年齢は46歳から87歳で, 平均年齢は68.9歳(男性67.2歳, 女性73.5歳)であった。

生検方法は, 腰椎麻酔下に組織切除鉗子を使用し, cold punch 法にて施行した。病理学的事項は膀胱癌取り扱い規約<sup>1)</sup>に従い, 発育様式, 組織分類, 深達度, 異型度, 壁リンパ管内侵襲の有無, 壁静脈内侵襲の有無, 浸潤増殖様式 (INF type) の7項目につき比較検討した。

## 結 果

### 1. 発育様式について (Table 1)

発育様式判定で完全に一致したのは42例中38例(90.5%)で, 一部不一致症例は2例(4.8%), 完全不一致症例は2例(4.8%)であった。一部不一致症例の2例は, いずれも全層標本は非乳頭状・浸潤型(NITと略す)で, 生検標本ではNITと乳頭状・浸潤型(PITと略す)の混合であった。これは生検時, PITを含む部分が全部切除してしまったためと思われる。

### 2. 組織型分類について (Table 2)

組織型分類で完全に一致したのは42例中36例(85.7%)で, 一部不一致症例は5例(11.9%), 完全不一致症例は1例(2.4%)であった。一部不一致症例では, 全層標本では扁平上皮癌(SCCと略す)で生検標本ではSCCと移行上皮癌(TCCと略す)の併存であった1例を除いて, 全層標本でTCCとSCCの併存, およびTCCと腺癌(ACと略す)の併存であったものが, 生検標本ではいずれもTCCのみであった症例がそれぞれ2例ずつ計4例(9.5%)あ

Table 3. 深達度, pT1 以下: 粘膜下層までの浸潤, pT2 以上: 筋層以上の浸潤

生検	pT1 以下	pT2 以上	計
全摘			
pT1 以下	7	0	7
pT2 以上	22	13	35
計	29	13	42

Table 4. 異型度, G-1: 細胞異型度, 構造異型度とも1のもの。G-2: 細胞異型度, 構造異型度の少なくとも一方が2であるもの。G-3: 細胞異型度, 構造異型度の少なくとも一方が3であるもの。Table 4-①, G-2>G-3: G-2を示す範囲がG-3を示す範囲に比べて優位であるもの。G-2<G-3: G-3を示す範囲がG-2を示す範囲に比べて優位であるもの。G-2=G-3: G-2を示す範囲がG-3を示す範囲と比べてほぼ等しいもの。Table 4-②, G-2>G-3は, G-3に入れた。Table 4-③, G-2>G-3は, G-2に入れた。(ただし G-2=G-3は G-3に入れた)。

生検	G-1	G-2	G-3	G-2>G-3	G-2<G-3	G-2=G-3	計
全摘							
G-1	0	0	0	0	0	0	0
G-2	0	13	0	1	0	0	14
G-3	1	2	17	1	0	0	21
G-2>G-3	0	1	1	1	1	1	5
G-2<G-3	0	0	1	0	1	0	2
G-2=G-3	0	0	0	0	0	0	0
計	1	16	19	3	2	1	42

② G-2&gt;G-3は, G-3に分類

生検	G-1	G-2	G-3	計
全摘				
G-1	0	0	0	0
G-2	0	13	1	14
G-3	1	3	24	28
計	1	16	25	42

③ G-2&gt;G-3は, G-2に分類

生検	G-1	G-2	G-3	計
全摘				
G-1	0	0	0	0
G-2	0	16	3	19
G-3	1	3	19	23
計	1	19	22	42

但し G-2=G-3は G-3に分類

った。完全不一致症例の1例は, 全層標本ではTCCで, 生検標本は未分化癌(UCと略す)であった。

### 3. 深達度について (Table 3)

深達度判定で一致したのは42例中20例(47.6%)であった。全層標本で筋層あるいはそれを超える深達度を示したにもかかわらず, 生検標本では粘膜下層までの採取にとどまった症例が22例(52.4%)あったが, 生検での深達度診断の限界を考えさせる結果であった。

### 4. 異型度について (Table 4-①~③)

異なる異型度をもった細胞の混在することが多いが, Table 4-①は判定をそのまま表示したもの, Table 4-②はG2, G3の混在の場合をG3に Table 4-③はG2, G3の混在の場合をG2に分類したもの

Table 5. 壁リンパ管内侵襲, positive: 侵襲あり, negative: 侵襲なし

生検 全摘	positive	negative	計
positive	29	10	39
negative	0	3	3
計	29	13	42

Table 6. 壁静脈内侵襲 positive: 侵襲あり, negative: 侵襲なし

生検 全摘	positive	negative	計
positive	14	10	24
negative	0	18	18
計	14	28	42

Table 7. 浸潤増殖様式 (INF),  $\alpha$ : 癌巣が膨張性の発育を示し, 非癌周囲組織との間が明確に画されるもの.  $\beta$ : 癌巣の発育伸展状態が $\alpha$ 型と $\gamma$ 型の中間にあたるもので, 癌巣は中小胞巣状の細胞集団として周囲組織に伸展しているもの.  $\gamma$ : 癌巣がその発育先進部において, 細胞単位で, あるいは微小胞巣状に浸潤増殖しているもの. Table 7-①,  $\beta < \gamma$ :  $\gamma$ 型の浸潤増殖様式を示す範囲が,  $\beta$ 型の浸潤増殖様式を示す範囲に比べて優勢であるもの.  $\beta > \gamma$ :  $\beta$ 型の浸潤増殖様式を示す範囲が,  $\gamma$ 型の浸潤増殖様式を示す範囲に比べて優勢であるもの. Table 7-②,  $\beta > \gamma$ を $\gamma$ に分類. Table 7-③,  $\beta > \gamma$ を $\beta$ に分類.

①

生検 全摘	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\beta < \gamma$	$\beta > \gamma$	計
$\alpha$	1	0	0	0	0	1
$\beta$	4	17	0	1	0	22
$\gamma$	2	2	11	0	0	15
$\beta < \gamma$	0	0	0	1	0	1
$\beta > \gamma$	0	0	0	1	2	3
計	7	19	11	3	2	42

②  $\beta > \gamma$ を $\gamma$ に分類

生検 全摘	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	計
$\alpha$	1	0	0	1
$\beta$	4	17	1	22
$\gamma$	2	2	15	19
計	7	19	16	42

③  $\beta > \gamma$ を $\beta$ に分類

生検 全摘	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	計
$\alpha$	1	0	0	1
$\beta$	4	19	2	25
$\gamma$	2	2	12	16
計	7	21	14	42

である. 異型度判定で一致したものは, Table 4-①で42例中32例 (76.2%), Table 4-②で42例中37例 (88.1%), Table 4-③で42例中35例 (83.1%)であった. われわれの検討では, 異型度の異なるものが混在する場合は, 細胞数に関係なく, 異型度の高い方に分類した方が, 有意差は認められなかったが一致率は高くなった.

#### 5. 壁リンパ管内侵襲の有無について (Table 5)

壁リンパ管内侵襲ありで一致したものは42例中29例 (69.0%), 侵襲なしで一致したものは42例中3例 (7.1%)であった. 全層標本では侵襲ありなのに, 生検標本では侵襲なしの不一致症例が42例中10例 (23.8%)であった.

#### 6. 壁静脈内侵襲の有無について (Table 6)

壁静脈内侵襲ありで一致したものは42例中14例 (33.3%), 侵襲なしで一致したものは42例中18例 (42.9%)であった. 全層標本では侵襲ありなのに, 生検標本では侵襲なしの不一致症例が42例中10例 (23.8%)であった.

#### 7. 浸潤増殖様式について (Table 7-①~③)

異なる浸潤増殖様式をもった部分の混在することが多いが, Table 7-①は判定をそのまま表示したもので, Table 7-②は $\beta$ と $\gamma$ が混在する場合を $\gamma$ に, Table 7-③は $\beta$ と $\gamma$ が混在する場合を $\beta$ に分類したものである.

浸潤増殖様式の一致したものは, Table 7-①で42例中32例 (76.2%), Table 7-②で42例中33例 (78.6%), Table 7-③で42例中32例 (76.2%)であった. われわれの検討では, 浸潤増殖様式の異なるものが混在する場合には, high infiltrating type に分類した方が, 有意差は認めなかったが一致率は高くなった.

### 考 察

膀胱癌病変の病理組織像が予後と深く結びついていることは, すでに多くの研究者たちにより報告され, また治療の選択に際し重要な情報となっていることは異論のないところである. 現在まで病理組織像では, 組織型, 深達度, 異型度, 尿管侵襲の有無などが治療

法および予後を左右する因子として認められており、われわれもほぼ同様の結果をえて、第24回日本癌治療学会において発表した<sup>2)</sup>。

一般に治療開始前に生検により病理組織学的検査を施行し、その所見を病変の病理組織像として治療法選択の際の判断基準として用いている。しかし病変の一部分である生検材料では、必ずしも病変のすべてをとらえうとは限らず、判断を誤る場合もあると考えられる。この点について、どのような事柄について、どの程度の不一致があるのか、現在までほとんど解析がなされていない。そこでわれわれは今回全層標本と生検標本との比較検討を行った。

#### 1. 発育様式について

全層標本と生検材料との一致率は90.5%、不一致のものは、4症例(9.5%)であった。生検標本では腫瘍全体の発育様式をすべて検索しえうとは限らず、内視鏡による検査所見を加えるなどして、診断の正確を期する必要がある<sup>3,4)</sup>。

#### 2. 組織型分類について

全層標本と生検標本の完全一致率は85.7%であったが、一部不一致症例が4例(9.5%)で、生検標本が病巣像をほぼ反映していると考えてよい結果であった。組織型を正しく把握するためには生検部位を1箇所だけでなく増やすことが必要である。

#### 3. 深達度について

深達度については、浸潤が粘膜下層まで(pT1以下)と、筋層およびそれ以上に及ぶもの(pT2以上)との間で予後に有意差を認める報告<sup>5-7)</sup>があり、深達度診断は重要である。われわれの検索で、全層標本によるものと生検標本によるものとの一致率は47.6%であったが、全層標本で浸潤が筋層に及んだ症例に限れば一致率は37.1%に過ぎず、今回の検討項目中一致率は最も低くなった。生検に筋層までの採取が困難な麦粒鉗子(ロンジュール鉗子)を使用した症例もあり、一致率が低値を示したと考えられ、近年では全例に筋層まで採取が可能な組織切除鉗子を使用しているがそれでもunder stagingになっている症例があり、punch biopsyの限界を考えさせる結果であった。臨床的に深達度を決定するためには生検のほかに麻酔下双手診、排泄性腎盂造影、膀胱重複造影、骨盤動脈造影などが行なわれてきたが、近年CT、経尿道的超音波断層法の有用性が報告<sup>8-11)</sup>されている。われわれも生検前に経尿道的超音波断層法を行って深達度判定の補助診断に使用しているが、同様の印象をえている。そのほか膀胱鏡監視下に経皮的膀胱腫瘍の針生検による深達度診断の試み<sup>12-13)</sup>がなされている。

#### 4. 異型度について

G2の組織とG3の組織が混在する場合、細胞の多寡に関係なく異型度の高いG3に分類した方が全層標本と生検標本との一致率が高く、88.1%であった。不一致症例(5例)をみると、5例中4例がunder stagingであり、膀胱壁脈管内侵襲陽性、深在筋層への浸潤陽性、浸潤増殖様式が $\beta$ または $\gamma$ など、癌細胞の浸潤の激しい例にmiss gradingを生じていた。沼沢ら<sup>14)</sup>は異型度の違うものの混在に十分注意すべきであると述べており、今回われわれもこの見解を支持する結果をえた。異型度の判定については、生検部位を増やし、できるだけ正しい診断に近づけるよう努力する必要があると考えられる。

#### 5. 膀胱壁脈管内侵襲の有無について

脈管内侵襲の有無が予後を左右する因子として重要であるとする報告があり<sup>5,11-17)</sup>、われわれも第24回日本癌治療学会<sup>2)</sup>で同様の結果を発表した。内藤ら<sup>18)</sup>はlow stageであっても、脈管内侵襲陽性例ではhigh stageとみなして治療する必要があると述べている。今回の検討では、壁リンパ管内侵襲の有無および壁静脈内侵襲の有無のいずれも一致率は76.2%で同率であった。しかし予後をよくするためには脈管侵襲陽性のものを誤りなく診断して治療法の選択を誤らないことが重要であるので、全層標本で脈管侵襲陽性例を生検でどれくらい正しく診断しえたかをみると、リンパ管内侵襲陽性例の正診率は74.4%(39例中29例)、静脈内侵襲陽性例の正診率は58.3%(24例中14例)で、静脈内侵襲陽性正診率のほうが低かった。この理由として正常膀胱壁および癌病巣の脈管構築の量的な差が考えられる。すなわち、1.生検標本では膀胱壁および癌病巣ともリンパ管が多く観察が行き届くが、血管は少ないので誤まり易く<sup>19)</sup>、2.全層標本では生検標本にくらべ観察しうる癌病巣が広範で、したがって観察される血管が多くなる、などが考えられる。このことから脈管の検索には深部まで十分に組織を採取することが必要と思われた。また脈管内侵襲は腫瘍隣接部位にも認められるとする報告<sup>17)</sup>もあり、生検時に腫瘍周辺部からも材料を採取する必要があると思われる。

#### 6. 浸潤増殖様式について

浸潤増殖様式の違う組織が混在する場合、high infiltrating typeに分類した方が生検標本と全層標本の一致率は高く、78.6%であった。浸潤増殖様式の違うものが混在する場合もあるので、異型度判定の場合と同様に、生検部位を増やす必要がある。

以上7因子につき検討したが、近年、膀胱癌をfield changeとして認識する必要性<sup>20)</sup>から、粘膜多部

位生検の重要性が報告<sup>20-24)</sup>されており, われわれの今回の検診からも正診率を上げるためには, 生検時, より深部までの切除と, より多くの場所からの切除が重要であると考えられる。

## 結 語

一致率の高かったのは発育様式判定, 組織型分類, 異型度判定, 浸潤増殖様式判定で, 低かったのは深達度判定, 尿管侵襲の有無の判定であった。正診率を高めるためには, 生検時, より深部より, またより多くの場所から材料を採取することが重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理膀胱癌取り扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1980
- 2) Miyamoto K, Shibasaki Y, Hiramori M, Hoshino M, Sakurai H, Ogawa H, Higaki Y, Yoshida H and Imamura K: Bladder cancer, factors affecting survival. 日癌治療会誌 22: 524, 1987
- 3) 阿曾佳郎, 田島 惇, 鈴木和雄, 大田原佳久, 藤田公生: 泌尿器科内視鏡におけるビデオシステムの応用. 泌尿紀要 30: 13-15, 1984
- 4) 三木 誠, 柳沢宗利, 近藤直弥, 倉内洋文, 鳥井伸一郎, 町田豊平: Photocystoscopy —新しい光学視管とボラロイドカメラの使用経験を中心に—. 泌尿紀要 29: 1475-1479, 1983
- 5) 佐々木秀平, 久保 隆, 大堀 勉, 小池博之, 里館良一: 原発性膀胱癌18例の臨床病理学的検討. 日泌尿会誌 75: 391-403, 1984
- 6) 高士宗久, 村瀬達良, 三宅弘治, 三矢英輔: 膀胱腫瘍の統計学的研究—臨床的・病理的因子と予後との関係—. 日泌尿会誌 76: 1323-1335, 1985
- 7) Richie JP, Skinner DG and Kaufman JJ: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 16 years of experience. J Urol 113: 186-189, 1975
- 8) 新島端夫: 超音波による膀胱癌の浸潤度診断. 癌の臨床 29: 1175-1180, 1983
- 9) 打林忠雄, 上木 修, 三崎俊光, 久住治男: 経尿道の超音波断層法による膀胱癌浸潤度判定の検討. 臨泌 38: 401-404, 1984
- 10) 北村康男: 膀胱癌の浸潤度判定—CT とエコーの比較を中心に—. 臨泌 39: 665-668, 1985
- 11) 片岡喜代徳, 金子茂男, 群健二郎, 秋山隆弘, 栗田 孝: 経尿道の超音波断層法による膀胱腫瘍の浸潤度判定. 泌尿紀要 31: 243-248, 1985
- 12) 星 宣次, 折笠精一, 吉川和行, 栃木達夫, 沼田功, 小野久仁夫, 加藤正和, 松田尚太郎: 針生検による膀胱腫瘍の全層標本を用いた膀胱癌の浸潤度診断. 1. Surecut 針による生検. 日泌尿会誌 77: 923-929, 1986
- 13) 栃木達夫, 吉川和行, 星 宣次, 折笠精一, 小野久仁夫, 加藤正和: 経皮的膀胱壁全層針生検による膀胱癌深達度診断の試み. 日泌尿会誌 77: 1578-1584, 1986
- 14) 沼沢和夫, 菅野 理, 久保田洋子, 斎藤雅昭, 安達国昭, 川村俊三, 鈴木麒一: 膀胱癌の進展ならびに転移に関する研究. 第一報, 尿管内侵襲について. 日泌尿会誌 72: 1035-1039, 1981
- 15) 吉田 修: 膀胱癌に関する研究. 第三編, 悪性度に関する病理組織学的研究. (予後に影響をおよぼす組織像の分析と抽出) 泌尿紀要 12: 1374-1396, 1966
- 16) 松村陽右, 新島端夫: 膀胱腫瘍の臨床統計的研究. 第2報, 病理組織像と予後を中心として. 日泌尿会誌 68: 1-10, 1977
- 17) 本多靖明, 松本恵一, 瀬川昭夫: 膀胱癌における尿管侵襲の意義について. 日泌尿会誌 74: 218-225, 1983
- 18) 内藤誠二, 木宮公一, 上田豊史, 熊澤浄一: 膀胱癌における腫瘍の尿管内侵襲に関する検討. 日泌尿会誌 78: 1199-1204, 1987
- 19) 忽那将愛: 病理組織のリンパ管, 日本人のリンパ系解剖学, 忽那将愛編, 第1版, p. 43, 金原出版, 東京, 1968
- 20) 井川幹夫: 膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究. 第1編, 膀胱粘膜多部位生検における組織学的所見の検討. 泌尿紀要 32: 1617-1631, 1986
- 21) Wallace DA, Hintmarsh JR, Webb JN, Busuttil A, Hargreave TB, Neusam JE and Chisholm GD: The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer. Br J Urol 51: 535-540, 1979
- 22) Soloway MS, Murphy W, Rao MK. and Cox C: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. J Urol 120: 57-59, 1978
- 23) 藤岡知昭, 岡本重禮, 永田幹男, 李 漢榮, 斉木茂樹: 経尿道の膀胱腫瘍切除術施行時の multiple random mucosal biopsy の意義 —とくに上皮内癌の診断に関し—. 臨泌 35: 149-154, 1981
- 24) 井川幹夫: 膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究. 第2編, 膀胱粘膜多部位生検の所見と臨床経過. 泌尿紀要 32: 1633-1647, 1986  
(1989年2月27日受付)